

## 腎移植レシピエントにおけるサルコペニアのリスク因子の解明

大阪市立大学大学院医学研究科 泌尿器病態学

香束 昌宏

### 1.緒言

サルコペニアは進行性および全身性の骨格筋障害に特徴づけられる症候群であり、転倒、身体機能障害、入院、QOLの低下、死亡といった有害な転帰と関連がある<sup>1)</sup>。サルコペニアの診断基準(AWGS2019)は、骨格筋量の減少と筋力の低下もしくは身体能力の低下と定義されている<sup>2)</sup>。また、サルコペニアは、加齢が原因として起こる一次性サルコペニアと、活動不足、疾患、栄養不良が原因として起こる二次性サルコペニアに大別される<sup>1)</sup>。腎移植レシピエントを始めとした慢性腎臓病(CKD)の尿毒症患者、特に透析をしている末期腎不全患者において、代謝性アシドーシス、炎症、異化の亢進、同化の低下、尿や透析による栄養喪失、蛋白やエネルギー摂取不足、身体活動量の低下といった多元的な要因によって二次性サルコペニアが引き起こされる<sup>3)</sup>。

腎移植は透析療法と比較してQOLおよび生命予後の改善効果が優れているため最適な腎代替療法である。腎移植後は腎機能が改善することにより、尿毒症状態から脱却し、身体活動量は向上し、厳格な食事制限から解放される。結果として、腎移植レシピエントは腎移植後に筋力や身体能力が改善する<sup>4),5)</sup>。一方、腎移植後は慢性移植腎症により腎機能は徐々に低下する<sup>6)</sup>。加えて、ステロイドやカルシニューリン阻害剤といった免疫抑制剤の長期間の内服は骨格筋に悪影響を及ぼす<sup>7)</sup>。そのため、われわれは腎移植後の腎移植レシピエントの身体機能(筋肉量、筋力、身体能力)が腎移植後、一旦は改善するが、長期的には悪化すると仮説を立てた。

本研究の目的は、1) 移植後期間と筋肉量、筋力、身体能力の関連について検討を行い、2) 移植後の筋肉量、筋力、身体能力の変化について明らかにすることである。

### 2.方法

#### 研究デザイン・参加者

2017年8月から2019年2月の間に単施設の横断研究を行った。選択基準は臨床的に安定している移植後6ヵ月から250ヵ月経過している腎移植レシピエントとした。除外基準は研究への参加を辞退した患者、骨格筋量指数(SMI)・握力・歩行速度の測定が困難な患者、再

移植の患者、体液状態が正常でない患者とした。

### 身体機能測定

SMI は四肢骨格筋肉量を身長<sup>2</sup>で割って算出した。四肢骨格筋肉量は InBodyS10 を使用し、BIA 法を用いて測定した。握力は左右二回ずつ交互に測定し、四回の最大値を記録した。歩行速度は 10 メートル歩行を二回行い、平均値を記録した。

### 統計解析

移植後期間によって 4 分位で 4 群に群分けし、連続変数は Kruskal-Wallis 検定、カテゴリー変数は  $\chi^2$  検定を用いて群間比較を行った。

年齢、BMI、透析歴、ドナーの種類、糖尿病、CVD 歴、ヘモグロビン、アルブミン、CRP、eGFR、LDL コレステロールといった共変量で調整する非線形重回帰モデルを用いて移植後期間から SMI、握力、歩行速度の予測値を算出し、移植後の筋肉量、筋力、身体能力の変化のグラフを描いた。また、SMI、握力、歩行速度と移植後期間との関係に対する各変数のインターアクション（交互作用）の影響を調整するために、前述のモデルに SMI、握力、歩行速度と各変数のかけ算項をモデルに組み込み、さらに共変量に性別も加えて移植後期間と SMI、握力、歩行速度の関連を評価した。

## 3.結果

参加者の募集は 2017 年 8 月から 2018 年 1 月の間と 2018 年 8 月から 2019 年 2 月の間の二回行った。腎移植レシピエント 222 名が組み入れられ、そのうち 169 名は両方の期間で測定を行い、53 名はどちらかの期間で測定を行い、合計 391 サンプルのデータを得た。

移植後期間によって四分位で 4 群に群分けし、患者背景および臨床データを比較した (表 1)。透析歴、代謝拮抗薬/mTOR 阻害剤、糖尿病、身長、体重、eGFR で有意差を認めた。有意差はなかったが、移植後期間が長い患者の方が SMI と握力は低い傾向があった。また、歩行速度は移植後期間に関わらずほとんど同じであった。

非線形重回帰分析を用いて移植後期間と筋肉量、筋力、身体能力の関連を評価した (表 2)。インターアクション項を含む多くの変数で調整した上で SMI ( $P < 0.001$ )、握力 ( $P < 0.001$ )、歩行速度 ( $P < 0.001$ ) が移植後期間と非線形に関連を認めた。また、非線形重回帰モデルを用いて移植後期間から SMI、握力、歩行速度の予測値のグラフを描いた (図 1)。

## 4.考察

この横断研究では、移植後半年以上経過した安定している腎移植患者に対して、サルコペニアの診断と同様に SMI、握力、歩行速度を用いて、それぞれ筋肉量、筋力、身体能力を評価した。我々の主な発見は、多くの変数およびその変数と移植後期間とのインターアクションで調整した上で、SMI、握力、歩行速度は移植後期間と非線形に関連を認めたことである。移植後期間で 4 分位群に分けて比較したところ、移植後期間が長い患者の方が、透析歴が長

く、BMI が低く、糖尿病罹患率が低い傾向にあった。慢性移植腎症のため移植後期間が長い患者が腎機能低下していると考えられたが、予想に反して eGFR は高い傾向があった<sup>6)</sup>。また、時代に伴い使用している免疫抑制剤が変化しているため代謝拮抗薬／mTOR 阻害剤において有意差を認めた<sup>8)</sup>。これら患者背景の差には、腎移植の長期曝露に加えて免疫抑制剤の変化や食生活の変化といった時代の変化が影響を及ぼしている可能性が示唆された。

歩行速度は男女ともに移植後 4 年程かけて増加し、その後、一定であった。移植後の歩行速度は統計学的には有意な変化を認めたが、サルコペニアの基準を大きく上回っており臨床的には有意な変化ではなかった。SMI と握力は男性では腎移植後数年かけて増加し、その後減少し、移植後 20 年後にはサルコペニアのカットオフ値に近づいた。一方、女性では SMI と握力は腎移植後数年かけて増加し、一旦減少したが、その後増加した。つまり、女性腎移植患者とは異なり、男性腎移植患者の SMI と HGS は長期的にサルコペニアの基準に近づくため、サルコペニアのリスクが高いことが分かった。

腎移植後の時間経過に伴う身体機能の変化は、サルコペニアの治療介入が必要な患者のリスク層化に重要な意味を持つ。腎移植前に身体機能が低下している患者であっても、腎移植により身体機能が改善することが期待される。また、腎移植後長期には、女性に比べ男性の腎移植患者は、サルコペニアのリスクが高まることが予想され、運動療法や栄養療法といった治療介入の検討が必要となる。

本研究は横断研究であるため移植後期間と SMI・筋力・身体機能の因果関係および機序は明らかではない。今後、縦断研究を含めさらなる研究の蓄積が必要である。

## 5.結語

結論として、腎移植患者において筋肉量、筋力、身体能力は独立して移植後期間と関連を認めた。この結果は、腎移植後の介入が必要な患者の選択に重要な意味を持つかもしれない。

## 6.文献

- 1) Cruz-Jentoft AJ, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019;48:16–31.
- 2) Chen LK, et al. Asian Working Group for Sarcopenia: 2019 Consensus Update on Sarcopenia Diagnosis and Treatment. *J Am Med Dir Assoc*. 2020;21:300–307.e2.
- 3) Hanna RM, et al. A Practical Approach to Nutrition, Protein-Energy Wasting, Sarcopenia, and Cachexia in Patients with Chronic Kidney Disease. *Blood Purif*. 2020;49:202–211.
- 4) Broers NJH, et al. Living-donor transplantation leads to a major improvement in physical functioning: an observational study on the impact on potential donors and their recipients. *BMC Nephrol*. 2019;20:109.
- 5) Lorenz EC, et al. Relationship between pre-transplant physical function and outcomes after kidney

transplant. *Clin Transplant*. 2017;31.

6) Nankivell BJ, et al. Chronic allograft nephropathy: current concepts and future directions. *Transplantation*. 2006;81:643-54.

7) Dasarathy S. Posttransplant sarcopenia: an underrecognized early consequence of liver transplantation. *Dig Dis Sci*. 2013;58:3103-11.

8) Kosoku A, et al. ABO-incompatible kidney transplantation as a renal replacement therapy-A single low-volume center experience in Japan. *PLoS One*. 2018;13:e0208638.

(表 1) 患者背景および臨床データを移植後期間を四分位に群分けした4群間の比較

移植後期間 四分位 (範囲)		Q1 (7-37 か月) n=97	Q2 (39-74 か月) n=96	Q3 (75-122 か月) n=99	Q4 (124-250 か月) n=99	p値
<b>患者背景</b>						
年齢(歳)		54 [41, 64]	52 [45, 64]	57 [43, 65]	56 [48, 68]	0.24
性別						
	女性	37 (38%)	40 (42%)	48 (49%)	44 (44%)	0.51
	男性	60 (62%)	56 (58%)	51 (52%)	55 (56%)	
透析歴(か月)		12 [4.0, 43]	15 [2.0, 67]	33 [9.0, 81]	24 [11, 66]	0.003*
ドナーの種類						0.97
	生体腎	91 (94%)	89 (93%)	91 (92%)	92 (93%)	
	献腎	6 (6.2%)	7 (7.3%)	8 (8.1%)	7 (7.1%)	
カルシニューリン阻害薬						0.14
	シクロスポリン	36 (37%)	45 (47%)	53 (54%)	48 (49%)	
	タクロリムス	61 (63%)	51 (53%)	46 (47%)	51 (52%)	
代謝拮抗薬/mTOR阻害剤						<0.001*
	アザチオプリン	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	7 (7.1%)	
	ミゾリピン	2 (2.1%)	5 (5.2%)	4 (4.0%)	5 (5.1%)	
	エベロリムス	35 (36%)	23 (24%)	24 (24%)	6 (6.1%)	
	ミコフェノール酸モフェチル	59 (61%)	67 (70%)	71 (72%)	81 (82%)	
CVD歴		23 (24%)	15 (16%)	13 (13%)	14 (14%)	0.18
糖尿病		35 (36%)	26 (27%)	19 (19%)	18 (18%)	0.013*
<b>身体測定</b>						
身長(cm)		166 [160, 171]	165 [158, 170]	162 [157, 168]	159 [157, 168]	0.019*
体重(kg)		65 [54, 75]	61 [52, 68]	59 [53, 63]	58 [50, 66]	0.006*
BMI(kg/m <sup>2</sup> )		23.2 [20.2, 26.6]	21.8 [20.2, 25.0]	22.5 [20.0, 24.2]	22.1 [19.7, 23.6]	0.073
<b>検体検査</b>						
ヘモグロビン(g/L)		12.2 [11.4, 13.5]	12.6 [11.5, 14.1]	12.5 [11.4, 13.6]	12.7 [11.8, 13.5]	0.52
血清アルブミン(mg/dL)		4.0 [3.8, 4.2]	3.9 [3.8, 4.2]	3.9 [3.7, 4.1]	4.0 [3.8, 4.1]	0.23
CRP(mg/dL)		0.06 [0.01, 0.17]	0.04 [0.01, 0.13]	0.03 [0.01, 0.08]	0.05 [0.02, 0.14]	0.25
eGFR(ml/min/1.73m <sup>2</sup> )		41 [37, 50]	47 [37, 61]	47 [37, 60]	50 [40, 57]	0.016*
LDLコレステロール(mg/dL)		110 [85, 128]	106 [88, 126]	105 [91, 127]	101 [83, 118]	0.18
<b>身体機能</b>						
SMI(kg/m <sup>2</sup> )		7.29 [6.52, 7.89]	7.22 [6.00, 8.06]	7.07 [6.12, 7.89]	6.85 [5.76, 7.74]	0.19
握力(kg)		29 [22, 35]	28 [22, 33]	27 [20, 35]	25 [20, 33]	0.40
歩行速度(m/s)		1.32 [1.18, 1.42]	1.31 [1.22, 1.46]	1.33 [1.21, 1.41]	1.31 [1.19, 1.45]	0.90

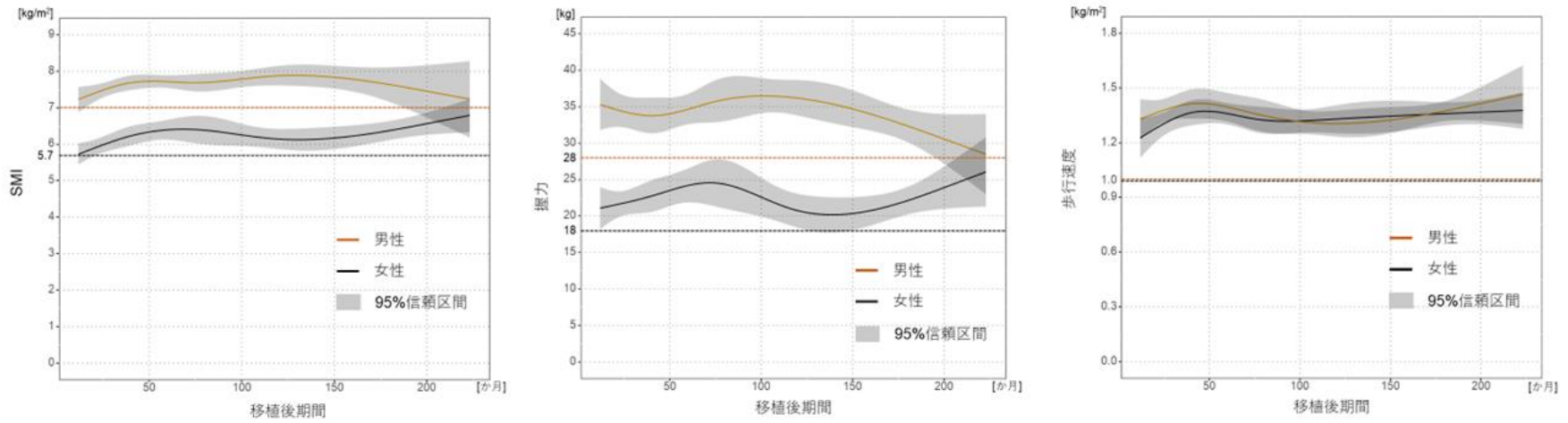
連続変数は中央値と四分位範囲, カテゴリー変数は度数とパーセント. 移植後期間を4分位でQ1-Q4の4群に群分け. 連続変数はKruskal-Wallis検定, カテゴリー変数は $\chi^2$ 検定を用いて群間比較.  
\*p値<0.05.

(表2) 移植後期間と身体機能の関連評価のための非線形重回帰分析

変数	第一 四分位数	第三 四分位数	SMI			握力			歩行速度				
			偏回帰係数	95%信頼区間	p値	インターアクション p値	偏回帰係数	95%信頼区間	p値	インターアクション p値	偏回帰係数	95%信頼区間	p値
移植後期間(month)	39	124	0.21 (-0.12, 0.55)	<0.001*	-	2.28 (-1.15, 5.72)	<0.001*	-	-0.11 (-0.21, 0.00)	<0.001*	-		
年齢(歳)	44	65	-0.39 (-0.69, -0.10)	0.018*	0.009*	-4.48 (-7.44, -1.51)	0.001*	0.44	-0.14 (-0.23, -0.05)	0.034*	0.039*		
性別	2	1	-1.28 (-1.67, -0.9)	<0.001*	0.16	-11 (-15, -7.2)	<0.001*	0.028*	-0.03 (-0.12, 0.07)	0.38	0.59		
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	20	25	0.72 (0.47, 0.97)	<0.001*	0.42	1.80 (-0.68, 4.27)	0.023*	0.029*	-0.01 (-0.06, 0.03)	0.97	0.98		
透析歴(か月)	6	68	-0.02 (-0.25, 0.20)	<0.001*	<0.001*	-1.47 (-4.12, 1.18)	0.001*	0.013*	-0.01 (-0.07, 0.05)	0.021*	0.06		
ドナーの種類	0	1	0.36 (-0.24, 0.97)	0.70	0.56	7.73 (0.17, 15)	0.005*	0.003*	0.08 (-0.13, 0.30)	0.62	0.64		
糖尿病	0	1	-0.01 (-0.39, 0.38)	0.51	0.37	-0.10 (-4.26, 4.05)	0.23	0.22	0.01 (-0.13, 0.15)	0.11	0.19		
CVD歴	0	1	-0.57 (-1.06, -0.09)	0.32	0.43	-6.46 (-10, -2.47)	0.001*	0.007*	-0.16 (-0.30, -0.02)	0.12	0.75		
ヘモグロビン(g/L)	11.5	13.7	-0.08 (-0.29, 0.14)	0.022*	0.07	0.05 (-2.49, 2.58)	0.51	0.40	0.07 (0.00, 0.15)	0.16	0.65		
血清アルブミン(mg/dL)	3.8	4.1	-0.02 (-0.16, 0.13)	0.64	0.72	1.07 (-0.46, 2.59)	<0.001*	0.09	-0.04 (-0.08, 0.00)	0.59	0.53		
CRP(mg/dL)	0.01	0.14	-0.01 (-0.05, 0.03)	0.007*	0.006*	-0.18 (-0.54, 0.18)	<0.001*	<0.001*	0.00 (-0.01, 0.00)	0.001*	0.001*		
eGFR(ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	38	58	-0.24 (-0.48, -0.01)	0.011*	0.043*	-1.42 (-3.5, 0.66)	0.027*	0.019*	-0.03 (-0.09, 0.02)	0.004*	0.002*		
LDLコレステロール(mg/dL)	87	124	-0.07 (-0.28, 0.14)	0.29	0.25	-0.85 (-2.97, 1.26)	0.53	0.47	0.00 (-0.06, 0.06)	0.035*	0.025*		

偏回帰係数: 各変数が第一四分位数から第三四分位へ変化した時に身体機能(SMI、握力、歩行速度)が変化する値。\*p値<0.05.

(図1) 腎移植後の筋肉量、筋力、身体能力の変化



SMIカットオフ値：男性 7.0 kg/m<sup>2</sup>(オレンジ破線)、女性 5.7 kg/m<sup>2</sup>(黒破線). 握力カットオフ値：男性 28 kg(オレンジ破線)、女性 18 kg(黒破線). 歩行速度カットオフ値：男性・女性 1.0 m/秒(オレンジ・黒破線). AWGS2019[2].